Aus der Medizinischen Klinik der Universität Göttingen.
Vorstand: Prof. Dr. H. Straub.

Die Wirkung des Tyrosins und des Uropterins auf das Knochenmark der Ratte.

(Reticulocytenkrise).

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

Vorgelegt am 29. 7. 1937 von

HANS GRENNINGLOH
aus Iserlohn.

1 9 3 8

DISSERTATIONS-VERLAG G. H. NOLTE DÜSSELDORF

Dekan: Prof. Dr. W. Krantz.
Berichterstatter: Dr. H. J. Wolf.
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Straub.

Mündliche Prüfung am: 21. Januar 1938.

MEINER LIEBEN MUTTER!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154024_0304

Die Einteilung der Anämien in primäre und sekundäre erhebt weniger Anspruch darauf, in pathogenetischer Hinsicht absolut richtig zu sein, als vielmehr bei den therapeutischen Maßnahmen als Richtschnur zu dienen. Prototyp der sekundären Anämien ist die Anämie durch Blutverlust, deren Regeneration man logischerweise durch Flüssigkeitszufuhr, Infusionen, Bluttransfusionen zu beheben sucht. Gleicherweise haben sich bei den sekundären Anämien Gaben von Eisen und Arsen sehr gut bewährt. Alle diese Maßnahmen führen in der Mehrzahl der Fälle zu einem Erfolg. Anders bei den primären Anämien, deren bekanntester Vertreter die Biermer'sche perniziöse Anämie ist. Diese Krankheit macht, außer eigenartigen Veränderungen im Blutbild eine Atrophie der Zungen- wie der Magenschleimhaut (Achylia gastrica). Das Blutbild des Perniziös-Anämischen zeichnet sich in ganz typischen Fällen unter anderem durch seinen Reichtum an embryonalen Blutelementen, den Megaloblasten und Megalocyten aus. Ferner findet man eine Hyperchromasie und Poikilocytose.

Die perniziöse Anämie ist eine Krankheit, die unter stetiger Zunahme der Anämie in 1—2 Jahren zum Tode führte. Erst mit Einführung der Lebertherapie durch die Amerikaner Minot und Murphy im Jahre 1927 ist die Biermer'sche Anämie als solche heilbar geworden.

Vor dem Bekanntwerden der Lebertherapie bei Perniciosa-Kranken verwandte man als Heilmittel die Stoffe, die man auch bei der sekundären Anämie mit Erfolg anwendet, das Eisen und das Arsen. Während das Eisen nun bei den hypochromen Anämien sehr wirksam war, versagte es hier vollkommen. Das Arsen soll angeblich zunächst teilweise sehr gute, jedoch immer nur vorübergehende Erfolge bei der Biermer'schen Anämie gezeitigt haben (Naegeli, Neisser). Andererseits sollen aber viele von vornherein Arsenrefraktäre Fälle vorgekommen sein. Ebenso war die Bluttransfusion vor Einführung der Lebertherapie eine wertvolle therapeutische Maßnahme, die auch heute noch bei sehr schweren Fällen eine Unterstützung der Therapie darstellt.

Minot und Murphy machten bei Veröffentlichung ihrer Beobachtungen der mit Leber behandelten Perniciosa-Patienten darauf aufmerksam, daß sich bei Leberzufuhr meist vor dem 7. Tag im Blute eine Reticulocytenkrise bemerkbar machte, die am 7. Tag ihren Höhepunkt erreichte. Gegen Ende des 3. Woche sanken die Reticulocyten zur normalen Anzahl ab. Verbunden mit dieser Vermehrung von Reticulocyten, jedoch einige Zeit später, war das Ansteigen der Erythrocytenzahl und des Haemoglobingehaltes. Diese Feststellung lieferte wertvolle Anhaltspunkte für die Genese der Perniciosa, schaffte aber keine restlose Klarheit. Das Auftreten von

Reticulocyten im Blute primär und sekundär Anämischer wird von J. v. Boros so erklärt, daß, wenigstens vor einem therapeutischen Eingriff, im Knochenmark eine lebhafte Regeneration im Gange ist, das Knochenmark aber eine pathologische, fehlerhafte Funktion ausübt. Bei regelrechter Tätigkeit sollte es den gesteigerten Zellbedarf mit reifen Zellen decken können. Es handelt sich also bei dem Auftreten der Reticulocyten im Blute nach v. Boros einerseits um den Ausdruck eines pathologischen Prozesses, einer fehlerhaften Knochenmarkstätigkeit, die er mit qualitativer Knochenmarksinsuffizienz bezeichnet, andererseits aber ist das Auftreten der vitalgranulierten Erythrocyten ein günstiges Zeichen, der Ausdruck lebhaft gesteigerter Knochenmarkstätigkeit. Vor einem therapeutischen Eingriff kann man jedoch aus der Zahl der Reticulocyten keine anderen Schlüsse ziehen, als eben die, daß dem Knochenmark eine Regenerationsfähigkeit innewohnt. Ist aber ein therapeutischer Eingriff wirksam, so kann man die Regenerationsfähigkeit direkt an der Größe der Reticulocytenkrise ablesen (v. Boros). Es ist nun festgestellt worden, daß die Reticulocytenkrise beim gesunden Menschen oder Tier keine spezifische Reaktion auf antiperniziöse Leberwirksamkeit ist. Spezifisch für die antiperniziöse Leberwirksamkeit ist nur die Reticulocytenkrise beim perniciosakranken Menschen, die einen deutlichen Anstieg der Erythrocyten im Gefolge hat. Ausschwemmung von vitalgranulierten Erythrocyten kann auch durch andere Stoffe (Arsen und Eisen in hohen Dosen) verursacht werden. Da aber die Knochenmarksschädigung bei perniziöser Anämie durch Lebergaben in ganz anderer Weise beeinflußt wird, als durch andere Substanzen, so muß man die Wirkung der Leber auf das Knochenmark untersuchen, weil man sonst kein Verständnis für die Reticulocytenkrise gewinnen kann (Singer). Man punktierte das Knochenmark perniziöser Menschen (Ghedini, Seyfarth, Peabody) und fand eine Umwandlung des gelben Fettmarkes der Knochen in rotes, blutbildendes Mark. Peabody sah das Knochenmark megaloblastisch verändert, mit Reticulocyten angefüllt. Er schloß, ebenso wie Pappenheim, daraus, daß das Wesen der Krankheit in dem gestörten Reifungsprozeß dieser Zellen zu suchen ist. Auf Wirkung von Leber tritt dann eine rapide Beschleunigung dieser Reifung ein, zu deren Beginn das Knochenmark die unreifen Zellen auswirft. Diese sollen nach Pepper, Dennecke, Seyfarth und Heilmeyer in der Strombahn des Blutes in 1—2 Tagen zu normalen Erythrocyten ausreifen. Nach diesen Ergebnissen ist es also durchaus möglich, anhand des Reticulocytenanstiegs die Wirkung verschiedener Leberextrakte festzustellen und zu normen.

Man bemühte sich nun sehr, statt der Versuche am perniziös erkrankten Menschen einen Tiertest zu finden, der ebenfalls eine Prüfung auf therapeutische Wirksamkeit der verschiedenen Stoffe bei Perniciosa zuließ. Dabei fand man, daß durch Verfütterung von Ziegenmilch bei jungen Ratten eine Anämie vom Perniciosa-Typ auftrat, die experimentelle Rattensprue (Rominger und Bomskov).

Die Zahl der Erythrocyten sank beträchtlich herab, die Reticulocyten stiegen erst stark an, fielen dann aber wieder ab. Bei Verfütterung von Leber oder Leberextrakt trat, selbst auf der Höhe des Krankheitsbildes, die typische Reticulocytenkrise ein und anschließend Erhöhung der Erythrocytenwerte und Besserung des Allgemeinbefindens. Bei Untersuchungen in der Göttinger medizinischen Klinik konnten diese Angaben nicht bestätigt werden. Ziegen- wie Kuhmilchverfütterung riefen bei den jungen, wachsenden Ratten nur eine hypochrome Anämie hervor, die sowohl durch Eisen, wie durch Leberbehandlung zu beeinflussen war (Joachimi, Wolf und Tschesche). Diesen Rattentest benutzten Wolf und Tschesche dazu, um den Gehalt der Leberpräparate an knochenmarkswirksamen Substanzen zu ermitteln. Dabei war von vornherein damit zu rechnen, daß bei dem Mangel an Spezifität nicht der eigentliche Antiperniciosa-Stoff erfaßt wurde, sondern lediglich ein antianämisch-wirkender Faktor. Sie begannen 1934 damit, die Reindarstellung eines in diesem Test wirksamen Faktors zu versuchen. Dabei fanden sie, daß auch im Menschenharn ein wirksamer antianämischer Faktor in größeren Mengen vorkommt. Dieser im Leberextrakt und im Harn vorkommende Stoff hatte Purin-Charakter. Natürliche und künstliche Purine wurden geprüft, stellten sich aber als unwirksam heraus. Zu dieser Zeit berichtete Koschara von einem neuen Farbstoff, dem Uropterin, das er aus dem menschlichen Urin isoliert hatte. Es war nach seiner Ansicht mit dem Schmetterlingsfarbstoff Xanthopterin identisch. Wolf und Tschesche prüften nun, ob dieser Stoff im Milch-Anämie-Test der jungen Ratten eine Wirkung haben würde. Sie fanden, daß die Erythrocytenwerte in 14 Tagen um 2—3 Millionen anstiegen. Koschara fand in der Milch kein Uropterin. Es scheint also, daß, abgesehen vom Eisenmangel auch das Fehlen dieses Stoffes in der Milch für die Anämie der Ratten verantwortlich zu machen ist (Wolf und Tschesche). Wie man sich die Rolle des Uropterin vorzustellen hat, ist vorläufig noch sehr unklar, ebenso ob es bei der menschlichen Perniciosa irgendwie wichtig ist.

Aus Amerika berichteten Subbarow und Jacobson, daß es ihnen mit Hilfe komplizierter chemischer Methoden gelungen sei, aus der Leber 3 Stoffe zu isolieren, die zur Heilung menschlicher Perniciosa nötig seien. Der eine Stoff ist in seiner chemischen Struktur sehr verwandt mit dem bekannten l-Tyrosin, der zweite ist ein komplexes Purin, das einige Ähnlichkeiten mit den Vertretern der Pterinreihe hat, der dritte Stoff ist ein Polypeptid vorläufig unbekannten Charakters. Diese Stoffe sollen nach Jacobson und Subbarow beim Meerschweinchen eine Reticulocytenkrise hervorrufen. Wenn auch der Milch-Anämie-Test nicht spezifisch ist für die Erprobung der antiperniziösen Leberwirkung, so ergibt er doch einen Anhalt für die Feststellung einer reticulocytenbildenden Wirksamkeit. Unter diesem einschränkenden Gesichtspunkt ist er geeignet für die Untersuchung knochenmarkwirksamer Substanzen.

Eigene Versuche.

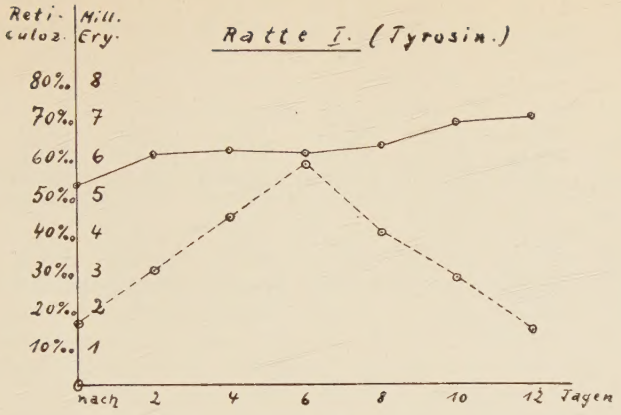
Veranlassung für die Ausführung der folgenden Versuche waren die oben erwähnten Veröffentlichungen von Subbarow und Jacobson. Die von ihnen aus Leber dargestellten Stoffe wurden, soweit sie bekannt, auf ihre Reizwirkung auf das Knochenmark hin geprüft. Hierbei stellte sich heraus, daß weitaus der größte Teil sämtlicher untersuchter Pterine wirksam war, eine, zum Teil beträchtliche Reticulocytenausschwemmung hervorrief (Kramer). Unsere Untersuchungen hatten sich nun noch mit der Wirksamkeit des Tyrosin und eines Gemisches aus Tyrosin und einem Pterin zu befassen. Für die im Folgenden zu beschreibenden Versuche benutzten wir den Milch-Anämie-Test an jungen, wachsenden Ratten und den Reticulocytentest an ausgewachsenen Ratten (Cario, Gebhardt und Singer). Es wurde zunächst eine 1‰ Lösung von Tyrosin in 5% Natriumbicarbonat hergestellt und für weitere Versuche dann eine Lösung dieses Gemisches mit Uropterin zu gleichen Teilen. Während das Tyrosin mit dem Natriumbicarbonat, da es sich sehr schlecht lösen läßt, eine Suspension bildete, fand bei Zusatz von Uropterin eine konstante Lösung statt. Für die Reticulocytenfärbung wurde die Brillant-Cresylviolett-Methode angewandt. Zunächst wurde großen Ratten 1 ccm der Tyrosinlösung (0,001 gr) subcutan verabfolgt und dann alle 2 Tage eine Erythrocyten- und Reticulocytenzählung vorgenommen. Nach Absinken der Reticulocytenwerte auf die Anfangszahl wurde den Versuchstieren eine Ruhezeit von einer Woche gelassen und dann erneut 1 ccm des Tyrosin-Uropteringemisches gespritzt. Dieses enthielt ½ mg Tyrosin und 25 γ Uropterin. Die Erythrocyten und Reticulocyten wurden dann in zweitägigen Abständen bis zum Abklingen des Versuches gezählt. Dabei erhielten wir folgende Ergebnisse:

Tabelle I.

(1 ccm Tyrosin = 1 mg).

	Ratte No. 1. Gewicht: 260 gr. 1. 12. 1936.		Ratte No. 2. Gewicht: 310 gr. 1. 12. 1936.		Ratte No. 3. Gewicht: 280 gr. 1. 12. 1936.		
	Vorher	2. Tag 3. 12. 36	4. Tag 5. 12. 36	6. Tag 7. 12. 36	8. Tag 9. 12. 36	10. Tag 11. 12. 36	12. Tag 13. 12. 36
Tier I.							
Ery:	5240000	6010000	6160000	6080000	6300000	6940000	7020000
Ret.:	16‰	30‰	44‰	58‰	40‰	28‰	14‰
Tier II.							
Ery:	9920000	12100000	9800000	9200000	9300000	9200000	9000000
Ret:	10‰	26‰	30‰	28‰	20‰	14‰	12‰
Tier III.							
Ery:	8950000	9600000	10700000	9800000	10200000	9500000	9100000
Ret.:	8‰	20‰	32‰	20‰	16‰	14‰	14‰

Kurve I.



—— Erythrocyten; — — — — Reticulocyten

Aus Tabelle I kann man ersehen, daß die Reticulocyten zwar nicht in großen Massen ausgeschwemmt worden sind, daß sich jedoch ein deutlicher und fast steil einsetzender Anstieg bei allen Tieren bemerkbar macht, der ungefähr am 7. Tag seinen Höhepunkt erreicht. Über die Zahl der Erythrocyten kann aus diesen Versuchen nichts Einheitliches festgestellt werden, doch läßt sich mit Sicherheit sagen, daß anhand des gleichmäßigen Anstieges der Reticulocyten bei allen Versuchstieren eine Reizung des Knochenmarkes stattgefunden hat. Folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse bei Injektion von 1 ccm Tyrosin-Uropteringemisch: (Tyrosin = ½ mg, Uropterin 25 γ).

Tabelle II.

	Ratte No. 1. Gewicht: 275 gr. 9. 1. 1937.	Ratte No. 2. Gewicht: 310 gr. 9. 1. 1937.	Ratte No. 3. Gewicht: 285 gr. 9. 1. 1937.

Tier I.

	Vorher	11.1. 2. Tag	13.1. 4. Tag	15.1. 6. Tag	17.1. 8. Tag	19.1. 10. Tag	21. 1. 12. Tag
Ery:	8140000	7280000	9000000	11120000	9300000	7700000	8450000
Ret.:	12 ‰	24 ‰	36 ‰	42 ‰	94 ‰	120 ‰	114 ‰
	23.1. 14. Tag	25.1. 16. Tag	27.1. 18. Tag	29.1. 20. Tag	31.1. 22. Tag	2.2. 24. Tag	4.2. 26. Tag
Ery:	8000000	9500000	10300000	10240000	11040000	11400000	11900000
Ret.:	80 ‰	70 ‰	70 ‰	40 ‰	30 ‰	30 ‰	16 ‰

Tier II.

	Vorher	11.1. 2. Tag	13.1. 4. Tag	15.1. 6. Tag	17.1. 8. Tag	19.1. 10. Tag	21.1. 12. Tag	23.1. 14. Tag
Ery:	7750000	8240000	7880000	7600000	7840000	7600000	10500000	9700000
Ret.:	10 ‰	28 ‰	40 ‰	94 ‰	96 ‰	104 ‰	98 ‰	88 ‰

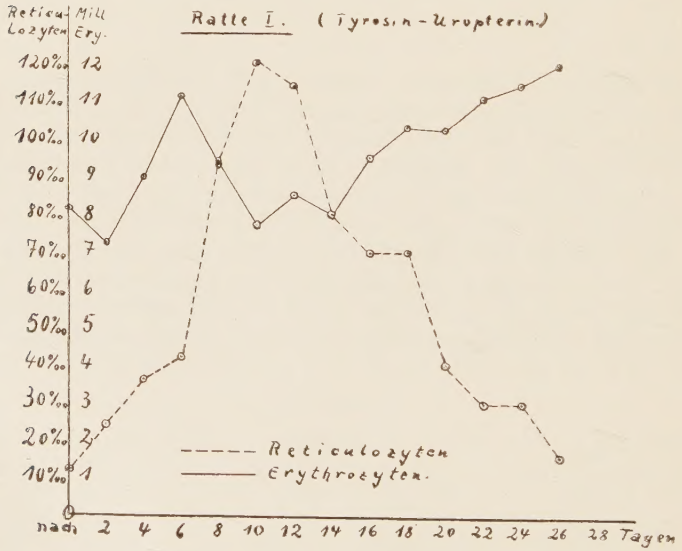
	25.1. 16. Tag	27.1. 18. Tag	29.1. 20. Tag	31.1. 22. Tag	2.2. 24. Tag	4.2. 26. Tag	6.2. 28. Tag
Ery:	9900000	10600000	9200000	8400000	9020000	9680000	10670000
Ret.:	76 ‰	68 ‰	70 ‰	62 ‰	44 ‰	32 ‰	22 ‰

Tier III.

	Vorher	11.1. 2. Tag	13.1. 4. Tag	15.1. 6. Tag	17.1. 8. Tag	19.1. 10. Tag	21.1. 12. Tag	23.1. 14. Tag
Ery:	7500000	6700000	6000000	6240000	6540000	7420000	9200000	9400000
Ret.:	12 ‰	20 ‰	45 ‰	76 ‰	102 ‰	98 ‰	70 ‰	68 ‰

	25.1. 16. Tag	27.1. 18. Tag	29.1. 20. Tag	31.1. 22. Tag	2.2. 24. Tag	4.2. 26. Tag	6.2. 28. Tag
Ery:	9700000	9950000	9100000	8800000	8600000	9200000	9450000
Ret.:	60 ‰	60 ‰	54 ‰	50 ‰	42 ‰	28 ‰	18 ‰

Kurve II.



Aus Tabelle II geht hervor, zunächst, daß der Versuch im Verhältnis zum erstangeführten Tyrosinversuch sich über eine genau doppelt so lange Zeit erstreckt. Die Zahl der Reticulocyten steigt bei allen drei Tieren auf über 100‰, um dann langsam wieder auf die Ausgangswerte abzusinken. Man kann hier also ohne Zweifel von einer ausgesprochenen Reticulocytenkrise sprechen, das heißt demnach, daß das Tyrosin-Uropterингemisch stark knochenmarkreizend wirkt. Die Erythrocyten bei den Versuchstieren zeigen zunächst meist kein gleichmäßiges Verhalten, steigen aber gegen Ende des Versuchs um fast 3 Millionen gegen die Ausgangszahl an. Daß

hier kein gleichmäßiger Anstieg zu bemerken ist, liegt wahrscheinlich in der verschiedenen Knochenmarks-Reizbarkeit und in der Blutmauserung begründet, die wohl zu verschiedenen Zeiten verschieden stark ist. Es läßt sich aus dem einwandfreien Anstieg der roten Blutkörperchen eine starke Reizung des erythropoëtischen Systems ablesen. Um eine Sensibilisierung der Ratten durch das vorher gespritzte Tyrosin auszuschalten, wurden zur Kontrolle zwei Ratten sofort mit dem Tyrosin-Uropteringemisch behandelt. Wir kamen dabei grundsätzlich zu den gleichen Ergebnissen, wie bei vorheriger Injektion mit Tyrosin, sodaß damit eine Sensibilisierung der Ratten hinfällig wird. Die Tabelle wurde aus Raumersparnis weggelassen.

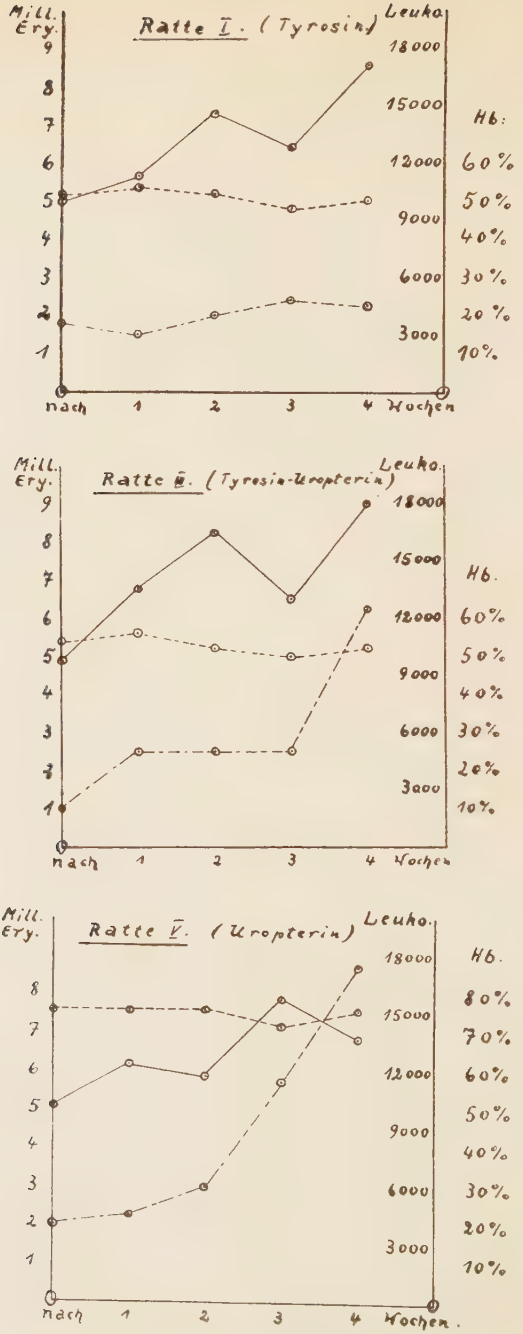
Die Ergebnisse, die wir bei den alten, ausgewachsenen Ratten erhielten, werden durch die Versuche mit jungen Ratten im Milch-Anämie-Test bestätigt und gestützt. Je zwei Versuchstieren wurde eine tägliche Injektion von 0,1 ccm Tyrosin = $^1/_{10}$ mg, 0,1 ccm Uropterin = 5 γ und 0,1 ccm Tyrosin-Uropteringemisch gemacht. Nach je einer Woche wurden Erythrocyten und Haemoglobingehalt festgestellt. Der Versuch erstreckte sich über vier Wochen, das Allgemeinbefinden der Versuchstiere war nicht herabgesetzt, eine Gewichtsabnahme hatte nicht stattgefunden. Dagegen starben beide Kontrollen, wohl auf Grund der Milchanämie, kurz nach Beendigung des Versuches.

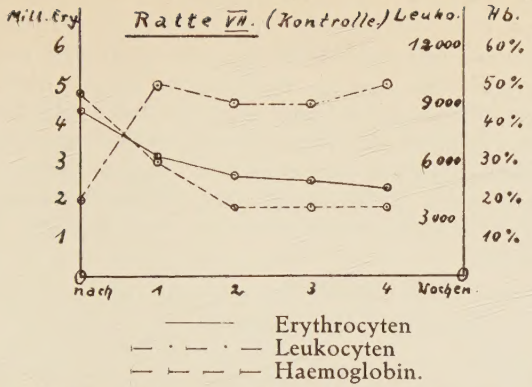
Tabelle III.

Ratten No. I—VIII.
Milchanämie (Ziegen-). Alter ungef. 4 Wochen

		I. Dosis: $^1/_{10}$ mg Tyrosin Gew. 18 g	II. Tyrosin Gew. 26 g	III. Tyrosin-Uropterin Gew. 21 g	IV. Tyrosin-Uropterin Gew. 20 g	V. Dosis: 5 γ Uropterin Gew. 18 g	VI. Uropterin Gew. 20 g	VII. Kontrolle Gew. 28 g	VIII Kontr Gew. 2
Vorher 15. 1. 37	Ery:	5200000	4700000	4900000	5400000	5080000	5530000	4330000	5000
	Leuko:	3500	3000	2000	7000	4000	4000	4000	4
	Hb.	52 %	56 %	54 %	60 %	76 %	76 %	48 %	60
Nach 1 Woche 22. 1. 37	Ery:	5700000	5350000	6760000	6620000	6170000	6740000	3140000	3460
	Leuko:	3000	5000	5000	7000	4500	6000	10000	6
	Hb:	54 %	56 %	56 %	62 %	76 %	76 %	30 %	44
Nach 2 Wochen 29. 1. 37	Ery:	7300000	6800000	8250000	7450000	5900000	6030000	2660000	2100
	Leuko:	4000	9000	5000	6500	6000	6500	9000	8
	Hb:	52 %	52 %	52 %	58 %	76 %	72 %	18 %	28
Nach 3 Wochen 5. 2. 37	Ery:	6400000	6300000	6500000	6700000	7920000	8260000	2490000	2100
	Leuko:	5000	8500	5000	9500	11500	7500	9000	8
	Hb:	48 %	50 %	50 %	58 %	72 %	64 %	18 %	24
Nach 4 Wochen 12. 2. 37	Ery:	8550000	8900000	9000000	9000000	6850000	7380000	2300000	2300
	Leuko:	4500	5500	12500	19500	17000	8000	10000	7
	Hb:	50 %	50 %	52 %	60 %	76 %	64 %	18 %	20

Kurve III.


Ratte I. (Tyrosin)
Mill. Ery.
Leuko.
Hb.
9
8
7
6
5
4
3
2
1
18000
15000
12000
9000
6000
3000
60%
50%
40%
30%
20%
10%
nach 1 2 3 4 Wochen
Ratte II. (Tyrosin-Uropterin)
Mill. Ery.
Leuko.
Hb.
nach 1 2 3 4 Wochen
Ratte V. (Uropterin)
Mill. Ery.
Leuko.
Hb.
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
nach 1 2 3 4 Wochen.
Erythrocyten
Leukocyten
Haemoglobin.



Aus Tabelle III ersieht man, daß die Versuchstiere nicht nur die Erythrocytenwerte beibehielten, sondern daß diese darüber hinaus auf fast das Doppelte anstiegen. Auffallend ist gleichzeitig bei allen Tieren, daß der Haemoglobingehalt gar nicht oder doch nur etwas gesunken ist. Ob es sich hierbei um eine spezifische Wirkung des Tyrosin und Uropterin im Sinne des Eisensparens handelt, oder ob durch diese Stoffe im Körper der Ratten irgendwie Eisen mobilisiert wird, lassen wir unentschieden. Im Ganzen verhielten sich die mit Tyrosin gespritzten Ratten fast ebenso, wie die mit Tyrosin-Uropteringemisch gespritzten Tiere. Alle vier Ratten hatten in den ersten zwei Wochen einen Erythrocytenanstieg von ungefähr 2—3 Millionen zu verzeichnen, der Haemoglobingehalt blieb fast gleich. Nach der dritten Woche machte sich ein Erythrocytenabfall von 1—2 Millionen bemerkbar, dem in der vierten Woche ein weiterer Anstieg von 2—2,5 Millionen folgte. Während bei den mit Tyrosin behandelten Tieren die Zahl der Leukocyten gleiche Werte innehielt, stiegen die Leukocyten der mit Tyrosin-Uropterin gespritzten Tiere auf sehr hohe Werte an. Das Gleiche ist bei den nur mit Uropterin gespritzten Tieren festzustellen, bei denen auch ein Anstieg auf das 3—4fache der Ausgangszahl bemerkbar ist. Es scheint sich demnach bei dieser Reizung des leukopoëtischen Systems um eine spezifische Wirkung des Uropterins zu handeln.

Die Erythrocyten stiegen bei Uropterinzufuhr in der ersten Woche um rund 1 Million an, nach der zweiten Woche trat hier ein Abfall von 3—500 000 roter Blutkörperchen auf, der in der 3. Woche von einem Anstieg von über 2 Millionen gefolgt war. In der 4. Woche begann dann wieder ein leichtes Absinken von Erythrocyten einzusetzen, das die Werte um ungefähr 1 Million erniedrigte. Daß auch bei diesen Versuchstieren der Haemoglobingehalt auf der Höhe der Anfangswerte verharrte, wurde eingangs schon erwähnt. Es scheint also, nach den Ergebnissen zu urteilen, auch hier eine Knochenmarksreizung vorzuliegen, jedoch ist sie nicht so stark und anhaltend, wie bei den mit Tyrosin und Tyrosin-Uropterin behandel-

Zusammenfassend läßt sich anhand der von uns ausgeführten Versuche feststellen, daß den beiden Stoffen Tyrosin und Uropterin eine knochenmarksreizende Wirkung zukommt, daß mit ihrer Hilfe die Milch-Anämie der jungen, wachsenden Ratten nicht nur erfolgreich zurückgehalten werden kann, sondern daß sogar darüber hinaus ein deutlicher Anstieg der Erythrocyten erzielt werden kann. Die Versuche lassen aber auch einwandfrei erkennen, daß von den beiden Stoffen das Tyrosin anscheinend der Wirksamere ist, daß aber einem Gemisch von beiden Substanzen eine größere Wirksamkeit zuzusprechen ist.

Es wäre nun zum Schluß zu erörtern, ob es möglich ist, mit diesen Stoffen Tyrosin und Uropterin die Biermer'sche perniziöse Anämie erfolgreich zu beeinflussen. Es müßte in diesem Falle unbedingt eine Aufhebung der Knochenmarkssperre durch die untersuchten Stoffe bewirkt werden. Es ist jedoch auf Grund der vorher angeführten Versuche allein nicht möglich, ein Urteil über die therapeutische Wirkung des Tyrosins und Uropterins auf die perniziöse Anämie zu fällen. Aufschluß hierüber geben vorläufig einzig und allein die Versuche am Perniziös-Anämischen, die also noch anzustellen wären.

Zusammenfassung.

Unsere Versuche befaßten sich damit, zu untersuchen, ob dem Tyrosin, dem Uropterin und einem Gemisch zu gleichen Teilen Tyrosin und Uropterin eine Knochenmarkswirkung zuzusprechen sei.

Wir benutzten zu diesem Zwecke den Reticulocytentest an ausgewachsenen Ratten nach Cario und Gebhardt (Singer), sowie den Milchanämietest an jungen, wachsenden Ratten.

Bei Benutzung des Reticulocytentestes (Cario-Gebhardt, Singer) injizierten wir den ausgewachsenen Ratten 1 ccm = 1 mg Tyrosin. Es wurde dann fortlaufend jeden 2. Tag eine Zählung der Erythrocyten und Reticulocyten vorgenommen. Im Verlaufe dieses Versuches trat eine deutliche Vermehrung der Reticulocyten auf, die nach 12 Tagen wieder verschwunden war. Aus diesem Verhalten der Erythrocyten war nichts Besonderes zu schließen. Es wurde dann den Tieren eine Ruhezeit von einer Woche gelassen und darauf 1 ccm des Tyrosin-Uropterin-Gemisches (½ mg Tyrosin, 25 γ Uropterin) gespritzt. Bei den folgenden Untersuchungen stellte sich dann heraus, daß die Zahl der Reticulocyten erst nach 26 bzw. 28 Tagen auf die Anfangswerte absanken, daß sie im Verlaufe des Versuches auf 100 ‰ anstiegen und daß die Erythrocyten gegen Ende des Versuches eindeutig um 2—4 Millionen angestiegen waren.

Bei Ausführung der Versuche mit dem Milchanämietest wurden den jungen Ratten täglich 0,1 ccm des zu untersuchenden Stoffes injiziert und wöchentlich eine Untersuchung des Blutes vorgenommen.

Bei der Injektion von tgl. 0,1 ccm = $^1/_{10}$ mg Tyrosin sahen wir ebenso wie bei der Injektion von tgl. 0,1 ccm Tyrosin-Uropterin-Gemisch (Tyrosin = $^1/_{20}$ mg, Uropterin = $2\frac{1}{2}$ γ) nach 4 Wochen einen Erythrocyten-Anstieg von ungefähr 3,5 Millionen. Bei den mit Tyrosin behandelten Tieren waren Haemoglobingehalt und Leukocytenzahl fast unverändert. Die mit dem Gemisch gespritzten Tiere wiesen einen ebenfalls fast unveränderten Haemoglobingehalt auf, hatten aber einen Anstieg der Leukocyten um das drei- und sechsfache aufzuweisen. Ähnliche Verhältnisse fanden wir bei der Untersuchung der mit dem Uropterin (0,1 ccm = 5 γ) allein gespritzten Tiere, doch war die Erythrocytenvermehrung nicht so groß.

Es ergibt sich aus den Versuchen, daß sowohl das Tyrosin wie auch das Uropterin für sich allein knochenmarksreizend wirkte, daß aber ein Gemisch aus beiden eine stärkere Wirkung hervorrief.

Auf die therapeutische Wirkung und Brauchbarkeit bei der perniziösen Anämie wurde am Schluß der Arbeit eingegangen.

LITERATUR

(alphabetisch geordnet).

Arinkin, zitiert bei Singer u. v. Boros.

Bomskov, C. u. H. Czerlinsky: Anämiestudien am wachsenden Organismus (Osmot. Resistenz und Reticulocyten bei experimentellen alimentären Anämien) Zeitschr. f. experiment. Mediz. 89, (1933) S. 809.

Bomskov, C. u. E. Rominger: Anämiestudien am wachsenden Organismus. (Experiment. Erzeugung und Verhütung einer perniziösen Anämie bei jungen Ratten als Testmethode für Leberextrakte.). Zeitschr. f. experiment. Mediz. 89, (1933) S. 818.

v. Boros, J.: Die Behandlung der Anämien. Ergebn. d. inneren Med. und Kinderheilk. Bd. 42, S. 635.

Cario, R. u. H. Gebhardt: Wirkung von Magensaft und einiger anderer Verdauungsprodukte auf Reticulocytenzahl und Blutregeneration. Deutsche Med. Wochenschr. 1932, Nr. 19. S. 726.

Dennecke: zitiert nach v. Boros und Singer.

Ferrata: zitiert nach v. Boros und Singer.

Ghedini: zitiert nach v. Boros und Singer.

Heilmeyer: zitiert nach v. Boros und Singer.

Joachimi: Doktordissertation, Göttingen 1936.

Koschara: zitiert nach Tschesche und Wolf.

Kramer: Doktordissertation, Göttingen. Erscheint demnächst.

Minot u. Murphy: zitiert nach Singer.

Naegeli, O.: zitiert nach v. Boros und Singer.

Neisser, E.: Über Arsenbehandlung bei Perniziöser Anämie. Therapie der Gegenw. 1932 S. 201.

Pappenheim, A.: zitiert nach v. Boros und Singer.

Peabody: zitiert nach v. Boros und Singer.

Pepper: zitiert nach v. Boros und Singer.

Seyfarth: zitiert nach v. Boros und Singer.

Singer, K.: Physiologie und Pathologie des Antiperniciosa-Prinzips. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhk. Bd. 47. S. 421.

Subbarow, J. u. B. M. Jacobson: Journal of Biol. Chem. 114, Proceedings. S. 102 (1936).

Tschesche, R. u. H. J. Wolf: Über den Ziegenmilchanämie-Faktor von Rominger und Bomskov. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiol. Chemie. Bd. 244 (1936) Heft 1 und 2.

LEBENSLAUF

Am 26. Dezember 1911 wurde ich, Hans Grenningloh, als Sohn des Kaufmanns Fritz Grenningloh und seiner Ehefrau Auguste, geb. Mainzer, zu Iserlohn/Westfalen geboren. Ich besuchte dort die evgl. Ostschule und das Reform-Realgymnasium, wo ich Ostern 1932 die Reifeprüfung bestand.

Mein Studium begann ich in Göttingen, in Jena bestand ich das medizinische Vorexamen, besuchte darauf die Universität zu Bonn und kehrte zum 8. Semester nach Göttingen zurück, wo ich mich im Herbst 1937 zum medizinischen Staatsexamen melden will.